文章编号： 1008-9357(2026)05-0387-14 DOI： 10.14133/j.cnki.1008-9357.20260421001

用于组织修复的各向异性 PVA/HA 水凝胶的构建及其性能

李婉婷[1]， 刘丽珍[1]， 李高阳[1]， 刘芳怡[1]， 薛依桐[2]， 徐首红[1]
（1. 华东理工大学化学与分子工程学院, 结构可控先进功能材料及其制备教育部重点实验室, 上海 200237；
2. 复旦大学附属华山医院骨科, 上海 200040）

摘 要： 水凝胶因其优异的保水性、良好的生物相容性以及可控的药物释放性能，在创面愈合和组织修复领域作为功能材料而备受关注。本文通过定向冷冻法获得聚乙烯醇/透明质酸（PVA/HA）各向异性水凝胶，通过调节 PVA 与 HA 的质量比，系统探讨了凝胶的有序化网络结构和组成对其性能的影响。利用扫描电子显微镜（SEM）、旋转流变仪以及紫外-可见分光光度计（UV-Vis）等对水凝胶的微观结构、水合性能及力学性能进行表征。此外，选用小分子罗丹明 B（RhB）、大分子牛血清蛋白（BSA-FITC）及原花青素（PC）作为药物模型，建立全浸没与 Transwell 单侧释药体系，评估结构与组成对药物负载及释放动力学的影响。结果表明，当 PVA 与 HA 的质量比为 3∶3 时，该凝胶网络构建出交联密度与链段运动能力相对平衡的结构状态；定向冷冻形成的取向性孔道进一步优化了传质路径，提高了药物扩散效率。此外，CCK-8 试剂盒检测结果表明，各组水凝胶浸提液均未对小鼠成纤维细胞产生明显的细胞毒性，具有较好的细胞相容性。进一步通过细胞内活性氧（ROS）检测研究表明，负载 PC 的各向异性水凝胶能够显著降低 H_2O_2 诱导的细胞内活性氧水平，可有效缓解氧化应激损伤。

关键词： 水凝胶；各向异性结构；定向冷冻；药物控释；创面敷料
中图分类号： O648 **文献标志码：** A

Fabrication and Properties of Anisotropic PVA/HA Hydrogels for Tissue Repair

LI Wanting[1], LIU Lizhen[1], LI Gaoyang[1], LIU Fangyi[1], XUE Yitong[2], XU Shouhong[1]
（1. Key Laboratory for Advanced Materials, School of Chemistry and Molecular Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China; 2. Department of Orthopedics, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China）

Abstract: In the field of wound healing and tissue repair, hydrogel dressings have attracted significant attention as functional materials due to their excellent water retention, favorable biocompatibility, and controllable drug release capabilities. In this study, anisotropic poly(vinyl alcohol) (PVA)/hyaluronic acid (HA) hydrogels were fabricated using a directional freezing method. By adjusting the mass ratio of PVA to HA, the influence of the ordered network structures and

收稿日期： 2026-04-21
作者简介： 李婉婷（2000—），女，重庆人，硕士生，主要研究方向为功能水凝胶创面修复材料的设计与制备。 E-mail: SanQlee@163.com
通信联系人： 薛依桐, E-mail: xuexue1999513@163.com; 徐首红, E-mail: xushouhong@ecust.edu.cn
引用格式： 李婉婷, 刘丽珍, 李高阳, 刘芳怡, 薛依桐, 徐首红. 用于组织修复的各向异性 PVA/HA 水凝胶的构建及其性能［J］. 功能高分子学报, 2026, 39(5): 387-400.
Citation: LI Wanting, LIU Lizhen, LI Gaoyang, LIU Fangyi, XUE Yitong, XU Shouhong. Fabrication and Properties of Anisotropic PVA/HA Hydrogels for Tissue Repair［J］. Journal of Functional Polymers, 2026, 39(5): 387-400.

compositions on the performance of the anisotropic hydrogels was systematically investigated. The microstructure, hydration behavior, and mechanical properties were characterized by scanning electron microscopy (SEM), rotational rheometry, and ultraviolet-visible spectrophotometry. Furthermore, small-molecule Rhodamine B (RhB), macromolecular bovine serum albumin (BSA-FITC), and proanthocyanidins (PC) were selected as model drugs. Using full-immersion and Transwell-based unidirectional release systems, the effects of microstructure and composition on drug loading and release kinetics were evaluated. The results showed that when the mass ratio of PVA to HA was 3∶3, the gel network achieved a relatively balanced structural state between crosslinking density and chain-segment mobility. The oriented pores constructed via directional freezing further optimized the mass transfer pathway and enhanced drug diffusion efficiency. In addition, the results of the CCK-8 assay indicated that none of the hydrogel extracts exhibited significant cytotoxicity to mouse fibroblast L929 cells, demonstrating good cell compatibility. Further intracellular reactive oxygen species(ROS) detection revealed that the PC-loaded anisotropic hydrogel significantly reduced H_2O_2-induced intracellular ROS levels, effectively alleviating oxidative stress damage.

Key words: hydrogel; anisotropic structure; directional freezing; controlled drug release; wound dressing

创面愈合是一个持续演变且受多因素调控的复杂生理过程，通常涵盖止血、炎症反应、细胞增殖与组织重塑等阶段[1]。理想的创面敷料不仅需要在物理层面隔绝外界污染，还需通过适度调节创面湿度来维持湿润环境，从而为组织修复提供稳定的条件[2]。水凝胶材料因具备高含水量、良好的生物相容性以及与皮肤组织相近的柔软力学特性，在创面护理领域备受关注。然而，在实际应用中，如何在单一材料体系中兼顾力学适配、湿度维持与药物缓释等多方面性能，仍是水凝胶敷料设计中亟待解决的核心难题。

在创面管理中，维持湿润适宜的环境有助于上皮细胞迁移和肉芽组织形成，因此敷料需兼具渗出液吸收能力与吸液后保持适度水分的特性，以避免创面干燥或过度浸渍[3]。同时，皮肤在日常活动中常出现拉伸、弯曲和压缩等动态变化，关节区域表现尤为明显。因此，水凝胶材料需在结构支撑与柔顺变形之间达成平衡，确保在动态条件下稳定贴附并与皮肤形变相协调[4]。随着功能化需求的提升，将抗菌抗炎药物或生长因子负载于水凝胶内部以实现局部持续给药已成为重要的研究方向[5]。然而，药物释放行为受网络结构、孔隙形貌及聚合物与药物相互作用的共同影响[6]，过于致密的网络结构可能阻碍药物扩散，过于松散的结构则会削弱材料稳定性，因此如何在实现有效释药的同时维持材料结构的完整性，仍是当前面临的挑战[7]。

聚乙烯醇(PVA)分子链在冻融过程中能够形成微晶区，使得凝胶网络在无需化学交联剂的情况下获得较好的结构稳定性和力学性能[8]。透明质酸(HA)作为天然多糖，具有优异的生物相容性，但其分子链柔顺，形成的凝胶网络力学强度较低，单独使用时结构稳定性往往受到限制[9]。将 PVA 与 HA 复合能够在一定程度上实现两者性能的互补。Demchenko 等[10] 以 PVA 和 HA 为基体，通过冷冻诱导形成物理交联网络，并引入 Ag_2O 纳米颗粒构建复合水凝胶，成功制备出具有良好力学性能和抗菌性能的创面敷料，该 PVA/HA 复合体系能够在保持良好生物相容性的同时有效提升水凝胶的结构稳定性和力学性能。然而，该研究对材料结构的分析仅停留于结晶度及宏观性能层面，缺乏对孔道特征及传质路径的深入探究，且未涉及药物分子的传递与释放动力学研究，因此在敷料水凝胶功能表征方面仍有所欠缺。Zhang 等[11] 通过构建具有可调孔结构的纳米增强水凝胶，系统研究了水凝胶网络结构对药物释放行为的影响。结果表明，水凝胶孔隙结构和网络致密程度能够显著调控药物扩散速率，具有规则且适度开放孔结构的水凝胶能够实现更加稳定和持续的药物释放，在创面修复和药物递送领域具有良好的应用前景。

基于上述研究背景，本研究采用定向冷冻(Directional freezing)的方法构建具有取向孔道结构的各向异性 PVA/HA 复合水凝胶(Anisotropic hydrogel, 简称 aniso-)，并以直接冷冻(Non-directional freezing)的方法制备相同配比的各向同性水凝胶(Isotropic hydrogel, 简称 iso-)作为对照，以探究微观结构差异对材料性能的影响。各向异性水凝胶取向孔道可提供连续且低阻的传质路径，从而有效降低分子扩散阻力并提高传输效率[12]。因此，该类结构在药物递送过程中有望实现更优化的药物释放行为，从而在创面敷料应用中展现出更优的促愈合潜力。本研究致力于对凝胶的“结构-组成-性能”的构效关系进行综合评价，系统阐明取向孔道结构、PVA 微晶物理交联作用与 HA 亲水柔性作用对水凝胶综合性能的协同影响。通过调控 PVA 与 HA 组分的质量比，系统评估其对水凝胶性能的调控作用。通过扫描电子显微镜观察水凝胶的微观形貌，并系统表征其溶

胀行为、保水能力、降解特性、力学响应性及流变特性。在以水凝胶为载体的药物递送研究中, 分别采用全浸没释药模型与单侧 Transwell 释药模型模拟理想扩散环境和皮肤-敷料界面条件, 比较不同结构与组成对小分子和大分子药物释放行为的影响。本研究为理解各向异性水凝胶在生物医药领域作为药物载体、创伤修复材料等的应用潜力提供了理论依据。

1　实验部分

1.1　原料和试剂

PVA: 平均聚合度为 1 750±50, 分析纯, 上海源叶生物科技有限公司; HA: 200×10^3, 上海康斯派克生物科技有限公司; 罗丹明 B(RhB): 分析纯, 国药集团化学试剂有限公司; 荧光标记的牛血清蛋白(BSA-FITC): w=98%, 上海生物工程有限公司; 原花青素(PC): w=98%, 上海泰坦科技股份有限公司; 2, 2-联苯基-1-苦基肼基(DPPH): w = 98%, 上海源叶生物科技有限公司; Cell Counting Kit-8(CCK-8): 日本同仁化学研究所; DMEM 培养基: Cytiva 公司; 活性氧检测试剂盒(DCFH-DA): 大连美伦生物技术有限公司。

1.2　PVA/HA 水凝胶的制备

称取 4 g PVA 加入 100 mL 超纯水中, 于 95 ℃ 搅拌 2 h 至其完全溶解, 待冷却至室温后加入 2 g HA, 持续搅拌过夜, 得到 PVA/HA 前驱液。将上述前驱液注入定制模具中, 分别采用定向冷冻和直接冷冻的方法, 经过 3 次冻融循环后, 制得各向异性水凝胶和各向同性水凝胶, 制备过程如图 1 所示。水凝胶的命名以 aniso-4∶2 为例, aniso-4∶2 代表当 m(PVA)=4 g、m(HA)=2 g 时所制得的各向异性水凝胶。

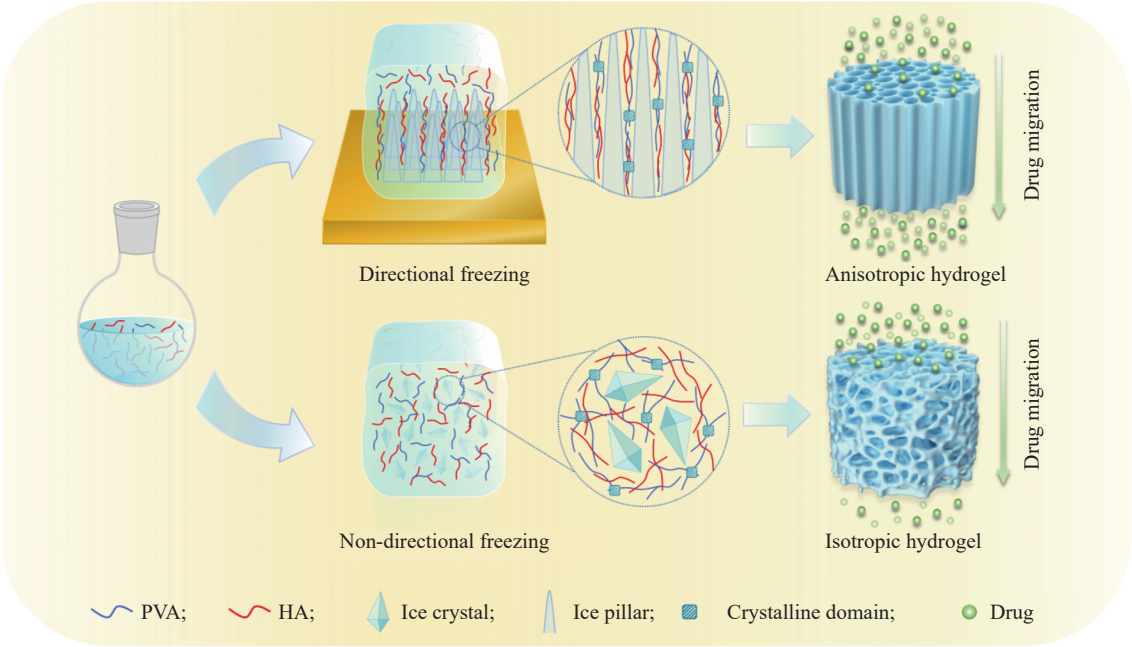


图 1　PVA/HA 水凝胶的制备示意图

Fig. 1　Schematic illustration for the fabrication of PVA/HA hydrogels

1.3　水凝胶的表征与测试

1.3.1　*形貌表征*　将冷冻后的水凝胶真空冷冻干燥 2 d, 再用液氮速冻淬断, 接着固定到样品台并喷金, 使用扫描电子显微镜(SEM, 日本日立公司 S-3400 N 型)对水凝胶断面形貌进行观察。

1.3.2　*孔径分布表征*　利用 Image J 软件对 SEM 图像进行孔径分析, 以图像标尺校准像素尺度, 随机测量 150 个以上典型孔隙的等效直径, 通过统计分析计算平均孔径与标准偏差, 并绘制孔径分布直方图。

1.3.3　*孔隙率(Porosity)测试*　采用无水乙醇置换法测定水凝胶冻干样品的孔隙率, 将水凝胶冷冻干燥后称其质量, 记为 m_1; 将样品浸没在无水乙醇中直至达到吸附平衡后取出, 用滤纸拭去样品表面多余无水乙醇, 随后称其质量, 记为 m_2。同时, 用排液法测得样品体积, 记为 V。无水乙醇的密度记为 ρ, 每组样品进行 3 次重复

实验,由式(1)计算水凝胶的孔隙率。

$$\text{Porosity} = (m_2 - m_1)/\rho V \times 100\% \quad (1)$$

1.3.4 含水量(Water content)测试 将水凝胶置于超纯水中充分溶胀,取出用滤纸擦去表面水分并称其质量,记为 m_0;随后冷冻干燥处理 48 h 并称其质量,记为 m_d。每组样品进行 3 次重复实验,由式(2)计算水凝胶的含水量。

$$\text{Water content} = (m_0 - m_d)/m_d \times 100\% \quad (2)$$

1.3.5 溶胀率(Swelling ratio)测试 将冷冻干燥后的水凝胶放入装有一定体积磷酸盐缓冲液(PBS)(0.01 mol/L, pH=7.4)的离心管中;接着置于 37 ℃ 的恒温振荡箱中振荡(150 r/min);随后每隔 1 h 取出,用滤纸擦去表面水分并称其质量,记为 m_3;然后立刻将凝胶重新放回 PBS 中继续溶胀,直至质量不再发生变化,即达到溶胀平衡。每组样品进行 3 次重复实验,根据式(3)计算水凝胶的溶胀率。

$$\text{Swelling ratio} = (m_3 - m_1)/m_1 \times 100\% \quad (3)$$

1.3.6 保水率(Water retention)测试 将水凝胶浸泡至超纯水中充分溶胀,擦去表面水分后称其质量,记为 m_0;然后将其置于恒温恒湿箱(25 ℃、湿度 50%)中,每隔 1 h 取出称其质量,记为 m_t。每组样品进行 3 次重复实验,根据式(4)计算水凝胶各个时段的保水率。

$$\text{Water retention} = m_t/m_0 \times 100\% \quad (4)$$

1.3.7 降解率(Degradation rate)测试 制备 7 个初始质量相同的平行样,取其中一个样品冷冻干燥至恒重,记录初始质量为 $m_{d,0}$。将其余水凝胶完全浸没于 PBS(1 mmol/L, pH=7.4)中,置于 37 ℃ 恒温箱中振荡,在预设时间节点(1、3、6、10、15、21 d)取出一个样品,用去离子水反复冲洗以除去表面残留物,冷冻干燥后称其质量,记为 $m_{d,t}$。每个时间点设置 3 个平行样品,由式(5)计算降解率,评价水凝胶的体外降解行为。

$$\text{Degradation rate} = (m_{d,0} - m_{d,t})/m_{d,0} \times 100\% \quad (5)$$

1.3.8 黏附性测试 将 PVA/HA 的水凝胶制成直径 24 mm、厚度 2～3 mm 的平整薄膜;脱模后,依次贴附于弯曲的手指关节表面,拍照记录水凝胶的贴合状态。

1.3.9 力学性能和流变性能 制备圆柱形水凝胶样品(直径 15 mm, 高度 10 mm),每组设置 3 个平行样。测试前的水凝胶未进行溶胀处理。采用万能试验机(美国英斯特朗公司 Instron 34 TM-5 型)在室温条件下进行单轴压缩,直至样品应变达到 70%。水凝胶的杨氏模量由应力-应变曲线线性区域(0～10% 应变)的斜率计算得出,测试在室温 25 ℃、湿度 50% 下进行。

将水凝胶制成直径 22 mm、厚度 1 mm 的圆片,采用 Anton Paar MCR 302 型旋转流变仪(奥地利格拉茨公司)对水凝胶进行动态应变扫描测试,应变范围为 0.01%～1 000%,恒定频率为 10 rad/s,同时记录水凝胶的储能模量(G')和损耗模量(G'')。

1.3.10 体外模拟释药动力学研究 全浸没释药:将分别包载 6 μg RhB 和 150 μg BSA-FITC 的 0.5 g 水凝胶装入盛有 2 mL PBS(0.01 mol/L, pH=7.4)的透析袋(RhB 使用截留分子量为 5×10^3 的透析袋, BSA-FITC 使用截留分子量为 300×10^3 的透析袋)中,然后将透析袋转移至含 PBS 溶液的离心管中,放置于 37 ℃ 恒温振荡箱,每组设置 3 个平行样。每隔一定时间,从离心管中取出一定体积的溶液,并通过荧光分光光度计(美国 PerkinElmer 公司 LS55 型)测定 RhB(570 nm)和 BSA-FITC(520 nm)在发射波长处的荧光强度,并根据式(6)计算药物累积释放率(Cumulative release)。

Transwell 单侧释药:将分别包载 12 μg RhB、120 μg BSA-FITC 和 1 mg PC 的 2 g 水凝胶圆片(直径 24 mm,厚度 1～2 mm)平铺至 Transwell 小室底部,然后在 Transwell 下室中加入 4 mL PBS 溶液,置于 37 ℃ 恒温振荡箱,每组设置 3 个平行样。每隔一定时间,从下室中取出一定体积的溶液,并通过荧光分光光度计测定 RhB(570 nm)和 BSA-FITC(520 nm)的荧光强度,以及通过紫外分光光度计(日本岛津公司 UV-2450 型)测定 PC 在 278 nm 处的吸光度,并根据式(7)计算药物累积释放率。

$$\text{Cumulative release} = I_t/I_m \times 100\% \quad (6)$$

$$\text{Cumulative release} = A_t/A_\text{m} \times 100\% \tag{7}$$

其中: I_t 和 A_t 分别代表在 t 时刻药物的荧光强度和紫外吸光度; I_m 和 A_m 则分别代表理论包载量的荧光强度和紫外吸光度。

1.3.11　*药物释放模型的构建*　分别采用一级动力学模型、Higuchi 模型以及 Ritger-Peppas 模型对 aniso-3∶3 和 iso-3∶3 全浸没药物释放实验数据进行拟合分析, 从而筛选出最优动力学模型。

一级动力学模型通常用于描述释放速率仅依赖于体系中药物浓度的简单扩散过程, 其释放率与剩余药量成正比(式(8)):

$$R_t = R_\infty(1 - \mathrm{e}^{-At}) \tag{8}$$

Higuchi 模型对应的释放机制为药物通过孔隙或链间隙扩散, 其累积释放率与时间(t)的平方根成正比(式(9)):

$$R_t = R_\infty t^{1/2} + B \tag{9}$$

Ritger-Peppas 模型是一种基于幂律关系的半经验模型, 其释放率与时间呈指数关系(式(10)):

$$R_t = R_\infty \cdot Ct^n \tag{10}$$

式(8～10)中: R_t 为 t 时刻的累积释放率; R_∞为最终累积释放率; A 为一级动力学释放速率常数; B 为 Higuchi 扩散常数; C 为 Peppas 释放速率常数; n 为释放指数。当 $n \leqslant 0.45$ 时, 药物释放为 Fickian 扩散; 当 $0.45 < n < 0.89$ 时, 药物释放为非 Fickian 扩散(混合机制); 当 $n \geqslant 0.89$ 时, 药物释放为溶蚀控制或零级释放。

1.3.12　*抗氧化性能测试*　以包载 PC 的 aniso-3∶3 水凝胶(标记为 aniso-3∶3@PC)为例。取 1 mL 新鲜配制的 0.2 mmol/L DPPH 的乙醇溶液分别与等体积水凝胶样品的 Transwell 浸提液或无水乙醇混合, 室温下避光放置 30 min。取等体积样品浸提液与无水乙醇混合, 作为空白对照样品。使用紫外-可见分光光度计测定混合液在 517 nm 处的吸光度(A)。每组实验重复 3 次。根据式(11)求得 DPPH 自由基清除率(R_DPPH)。

$$R_\text{DPPH} = 1 - \frac{A_\text{sd} - A_\text{bs}}{A_\text{cd}} \times 100\% \tag{11}$$

其中: A_sd、A_cd、A_bs 分别为 DPPH 的乙醇溶液与样品浸提液混合液、DPPH 的乙醇溶液与乙醇混合液、样品浸提液与乙醇混合液的吸光度。

1.3.13　*细胞相容性测试*　将水凝胶浸提液与小鼠成纤维细胞(L929)共同孵育 24 h(37 ℃, CO_2 体积分数为 5%), 采用 CCK-8 试剂盒检测细胞存活率。以无血清培养基配制体积分数为 10% 的 CCK-8 工作液, 将 96 孔板用 PBS 缓冲液洗涤后吸干, 向每孔加入 100 μL 工作液, 于 37 ℃ 培养箱中孵育 30 min, 随后采用酶标仪(美国 Bio-Rad 公司 xMark 型)测定 450 nm 处的吸光度, 并根据 OD 值计算细胞存活率, 如公式(12):

$$\text{Cell viability} = \frac{A_\text{s} - A_\text{b}}{A_\text{c} - A_\text{b}} \times 100\% \tag{12}$$

其中: 下标 s、c、b 分别表示实验孔(含细胞、浸提液和 CCK-8)、对照孔(含细胞和 CCK-8、)空白孔(不含细胞和浸提液, 仅含 CCK-8)。

1.3.14　*L929 细胞内活性氧(ROS)水平检测*　将 L929 细胞以每孔 5×10^4 个细胞的密度接种于 24 孔板中, 放入 37 °C 培养箱孵育过夜, 至细胞贴壁且细胞汇合度约为 80%, 加入水凝胶浸提液和 H_2O_2, 继续培养 24 h。将处理后的 L929 细胞消化为单细胞悬液, 使用无血清培养基配制 DCFH-DA 探针溶液(DCFH-DA 母液与无血清培养基的体积比为 1∶1 000), 与各组细胞于 37 °C 避光孵育 30 min, 随后使用无血清培养基洗涤 3 次, 采用流式细胞仪(美国贝克曼库尔特公司 CytoFLEX LX 型)测定 FITC 通道的荧光强度, 计算其相对 ROS 水平。

2　结果与讨论

2.1　PVA/HA 水凝胶的制备机制

在定向冷冻过程中, 水凝胶前驱溶液受到温度梯度的影响, 冰晶沿温度由低到高的方向定向生长, 形成

平行排列的柱状结构。随着冰晶的定向生长，PVA 和 HA 被迫共同富集在冰晶柱之间的区域，局部高浓度环境促使 PVA 分子链趋于定向排列，从而诱导形成一定的晶畴结构，增强了聚合物网络的稳定性[13]。经过多次冷冻-解冻，最终获得具有定向管道状结构的各向异性水凝胶。相比之下，直接冷冻过程中体系处于均一低温环境，没有定向温度梯度的引导，冰晶的生长方向具有随机性，解冻后形成的孔隙呈无序分布，所得水凝胶为各向同性结构。这种由不同冷冻方法引起的微观结构差异，导致水凝胶在水合性能、力学性能及药物释放等方面表现出显著区别[14]。

2.2 PVA/HA 水凝胶的微观形貌与孔隙结构

各向异性水凝胶的纵向截面如图 2(a)所示，可以观察到 3 种各向异性水凝胶均呈现出沿同一方向排列的层状或管道状孔隙结构，这是定向冷冻过程中冰晶沿温度梯度方向定向生长，导致聚合物富集在冰晶间隙形成各向异性水凝胶的结构特征。其中，aniso-4∶2 的层状结构最清晰规整，层板之间界面明显且间距均匀。虽然 aniso-3∶3 和 aniso-2∶4 的层状分布有一定的取向性，但 HA 含量增加后，网络的构建以链缠结[15]为主导，柔性增加，其长程有序程度有所减弱，层间界面变得弯曲。然而，当 PVA 含量较高时，aniso-4∶2 形成的微晶物理交联网络具有较强的结构支撑能力，使聚合物在冷冻-解冻过程中保持稳固的层界面。

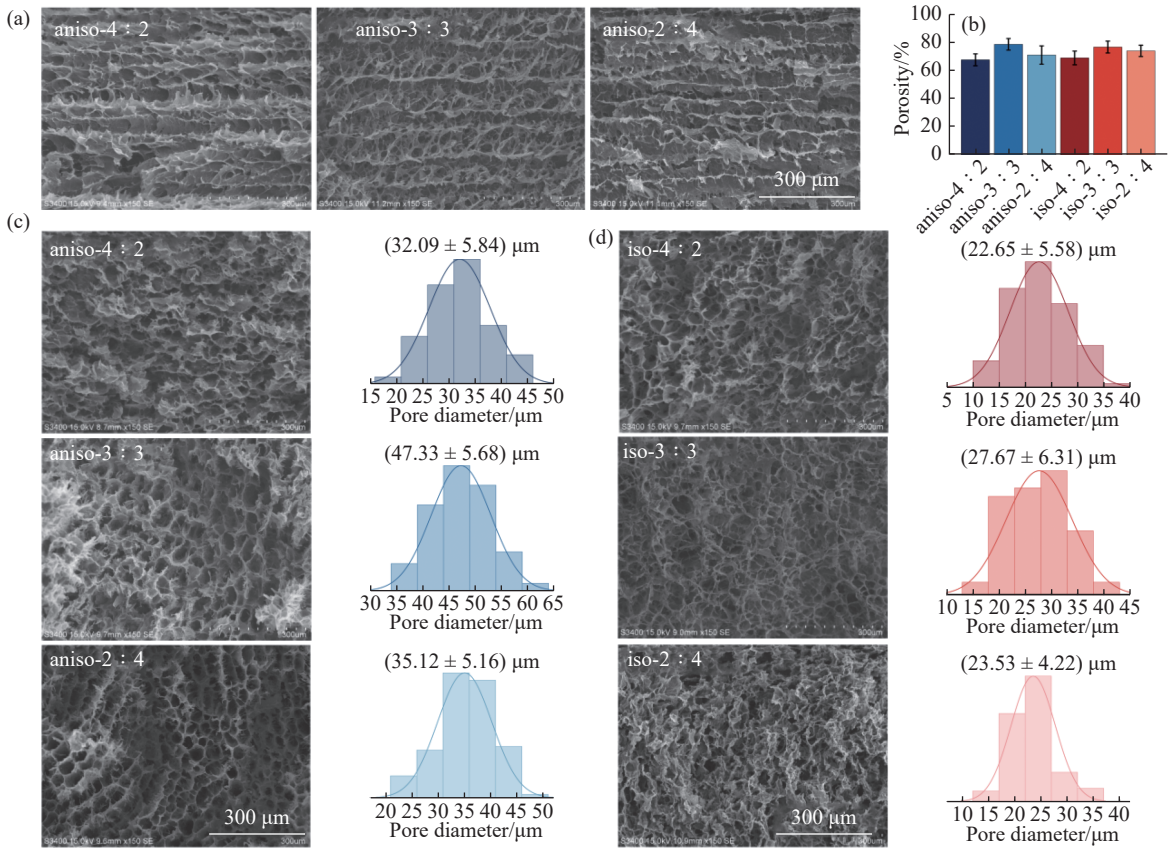


图 2 PVA/HA 水凝胶的微观结构：(a)纵向截面 SEM 图；(b)孔隙率分布；(c)各向异性和(d)各向同性样品横向截面 SEM 图及其对应孔径分布

Fig. 2 Microstructure of PVA/HA hydrogels: (a) SEM images of longitudinal cross-section; (b) Porosity distribution; (c) SEM images of anisotropic and (d) isotropic transverse cross-section SEM images, along with their corresponding pore diameter distribution

各向异性水凝胶和各向同性水凝胶横向截面对应的 SEM 图像及其相应的孔径分布如图 2(c, d)所示。结果显示，各向同性组的平均孔径均明显小于各向异性组。在各向同性组中，由于直接冷冻过程中冰晶随机成核并向各方向生长，最终形成空间各向同性的三维海绵状网络。在各向异性组中，aniso-3∶3 水凝胶的平均孔径最大，这可能是由于当 PVA 与 HA 质量比为 3∶3 时，PVA 与 HA 分子间的异质氢键网络达到了相对平衡的状态，在定向冷冻过程中能够维持更为宽阔且稳定的定向模板。相比之下，aniso-4∶2 和 iso-4∶2 水凝胶(简称 4∶2 体系)由于 PVA 含量较高，体系中晶畴数量相对较多且分布集中，使得凝胶网络结构更加紧密，从而形成较小的孔径。aniso-2∶4 和 iso-2∶4 水凝胶(简称 2∶4 体系)则由于 PVA 含量较低，体系难以形成有效的骨架

支撑, 导致网络结构不稳定, 形成较小孔径。

此外, 所有水凝胶的孔隙率均在 67.5% 以上(图 2(b)), 其中 aniso-3∶3 和 iso-3∶3(简称 3∶3 体系)由于 PVA 提供的结构支撑与 HA 引入的柔性链段及链间缠结作用达到较好的平衡[16], 因此在各向异性与各向同性组中均表现出较高的孔隙率。

2.3　PVA/HA 水凝胶的水合性能与降解行为

水凝胶的水合能力决定了其在生理环境中的结构稳定性[17]和物质交换效率[18], 也是其作为载体实现药物控释与创面湿度管理功能的关键。其中, PVA/HA 水凝胶的交联程度是影响其水合性能和降解行为的重要因素之一。由于各向异性和各向同性水凝胶在组成上完全一致, 本文选取各向异性样品为代表进行分析, 水凝胶的晶体结构表征结果如图 3(a)所示。aniso-4∶2 和 aniso-2∶4 水凝胶均在 19.5°处出现明显衍射峰, 该峰为 PVA 分子链有序排列形成的特征结晶峰, 表明冻融过程中形成了 PVA 微晶物理交联区域。相比之下, PVA 含量较高的 aniso-4∶2 样品具有更强的衍射峰, 说明凝胶内部形成了更多的微晶区, 凝胶网络更致密。而随着 PVA 含量降低, 峰强度明显降低, 体系结晶度下降。

进一步通过含水量评估组分配比及微观结构对 PVA/HA 水凝胶水合行为的调控规律(图 3(b))。随着 HA 含量增加, 含水量增大, 其中 aniso-2∶4 达到了 3 100% 的含水量。这是因为 HA 分子链携带的亲水基团赋予了网络极强的水合能力, 而 PVA 含量的增加则导致更致密的物理微晶区, 抑制了凝胶的体积膨胀。在相同组分条件下, 各向异性结构表现出优于各向同性结构的水合性能, 其中 aniso-3∶3 的含水量(2 510%)相较于 iso-3∶3 的含水量(1 767%)提升了约 42%。这是各向异性凝胶内部的取向孔道使得凝胶由三维体积膨胀转为以垂直于孔道方向为主的膨胀, 且在该方向的扩张阻力较小导致溶胀率增加。为此, 本文测量了凝胶溶胀前后的直径(图 3(c)), 水凝胶初始直径均为 24 mm, 溶胀后各向异性凝胶的直径均大于对应的各向同性凝胶, 其中 aniso-2∶4 与 iso-2∶4 溶胀后的直径相差 1.43 mm。上述结果证明, 各向异性水凝胶的溶胀主要沿垂直于孔道方向进行, 且 HA 含量越高, 这种特征越明显。

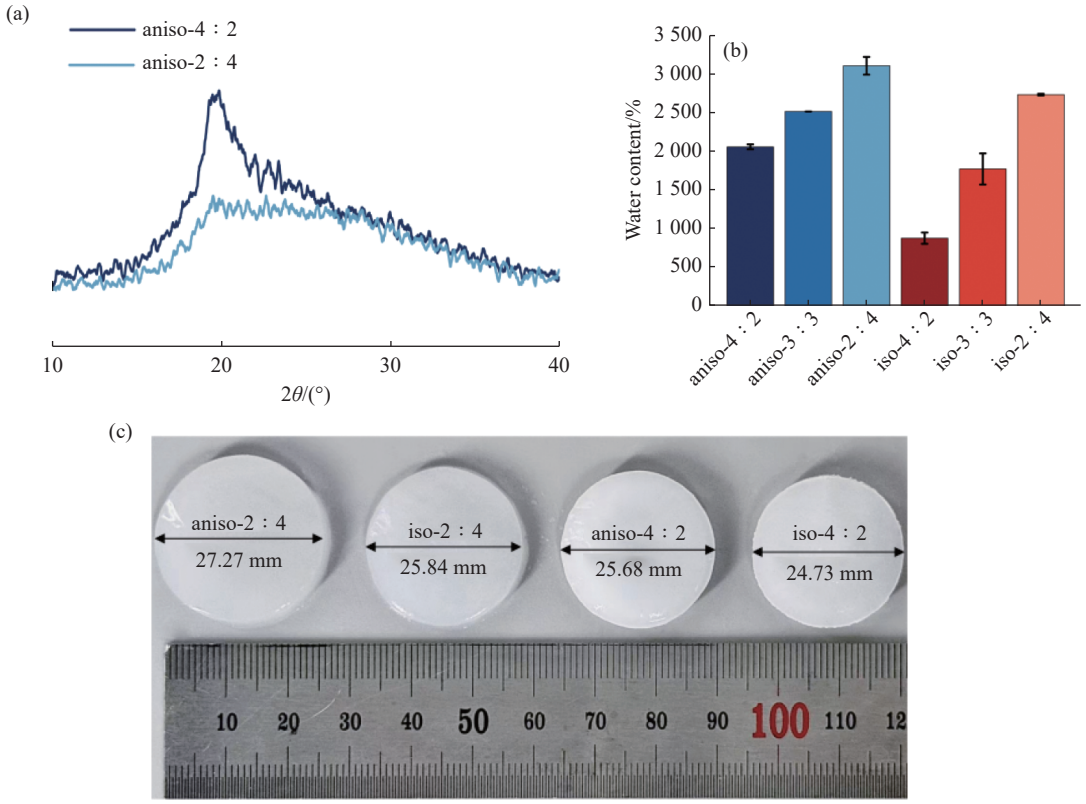


图 3　水凝胶的 (a)XRD 谱图、(b)含水量、(c)溶胀后的形貌与直径

Fig. 3　(a) XRD patterns, (b) water content, (c) morphology and diameter after swelling of hydrogels

水凝胶的溶胀率如图 4(a)所示, 所有试样均表现为初始阶段(0～2 h)快速吸水、中后期(2～5 h)吸水速率放缓、6 h 后趋于平衡这 3 个阶段, 显然水凝胶在溶胀初期渗透率较高。其中, aniso-2∶4 在 1 h 的溶胀率即

达到 814%, 高于同组分无序结构的 751%, 证明孔道的取向性为溶剂扩散提供了低阻力的传输路径。随 HA 含量增加, 8 h 的溶胀率由 iso-4∶2 的 353% 增大至 iso-2∶4 的 1 866%, 表明 HA 的亲水性提供的渗透驱动力可能是影响凝胶溶胀行为的主要因素。

水凝胶的保水率如图 4(b)所示, 所有试样在 8 h 内均呈现出持续脱水的特征, 且失水速率具有组分依赖性。HA 含量越高, 保水性能越优异, 其中 aniso-2∶4 在 8 h 的保水率仍维持在 73%, 远高于 iso-4∶2 的保水率(48%)。对比微观结构对水分迁移的影响, 在相同组分条件下, 各向异性结构的保水性能普遍优于各向同性结构。以 3∶3 体系为例, aniso-3∶3 在 8 h 的保水率(61.1%)高出 iso-3∶3 的保水率(59.0%)约 2.1%, 而 2∶4 体系中这种结构导致的差异更显著, 保水率差值增至 7.4%。不同于溶胀率测试结果, 在保水率测试中, 水凝胶样品因取向孔道垂直于水平面, 放置于平台上将自然失水。此时, 样品底部与平台相接触, 底部孔道受界面约束, 水分散失主要发生在与空气接触的上表面及侧面, 水分难以从底部有效逸出。在此情况下, 各向同性水凝胶除了底部外, 其顶部和侧面都可以均匀散失水分, 各向异性水凝胶只有顶部可以散失水分, 侧面由于定向孔道结构的存在, 在与孔道垂直的方向上形成了物理屏障, 从而增强了对内部水分子的约束。

水凝胶的降解率如图 4(c)所示, 各向异性水凝胶的降解速率高于各向同性水凝胶的相应值, 如 aniso-4∶2 和 iso-4∶2 在 21 d 时的降解率分别为 48% 和 36%。同时, 各向异性组最终降解率的组间差异跨度相对较小(48%～63%), 而各向同性组则表现出更大的差异范围(36%～61%), 表明各向异性结构中定向孔道的存在有益于传质过程, 从而减弱了组分差异对降解行为的影响。相比之下, 各向同性水凝胶降解行为受 PVA 与 HA 质量比的影响更大。另外, 在相同结构条件下, HA 含量越高, 最终的平衡降解率越大。这是因为 HA 作为柔性分子链, 以物理缠结形式分散于 PVA 骨架网络中, 而随着 HA 含量增加, PVA 分子间的交联密度降低, 整个聚合物网络之间的缠结作用减小, 使得 HA 分子更容易从凝胶网络中溶出, 从而提升降解速率。

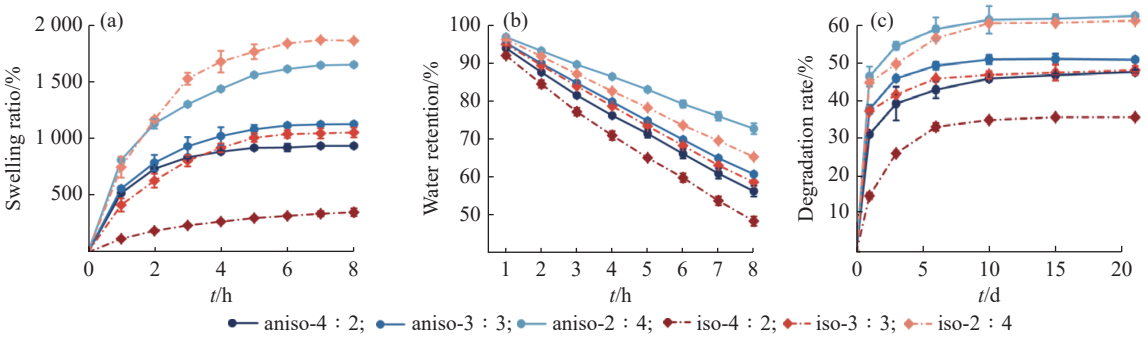


图 4 水凝胶的(a)溶胀率、(b)保水率和(c)降解率

Fig. 4 (a) Swelling ratio, (b) water retention and (c) degradation rate of hydrogels

2.4 PVA/HA 水凝胶的力学性能

水凝胶的 G'和 G''随应变的变化曲线如图 5(a～c)所示。首先, 在低应变区, 各组水凝胶的 G'均不随应变而变化, 而 G''整体呈先降后升趋势, 且各组均满足 $G'>G''$, 表现出稳定的凝胶态特征。研究表明, G'和 G''均与凝胶组成有关, 且各试样的 G'和 G''差值随 HA 含量增加而逐渐减小, 这是由于作为物理交联点的微晶区减少, 交联程度降低, 导致分子链段之间的约束作用减弱, 链段在外力作用下发生不可逆的分子间滑动或重排, 从而使 G'减小、G''增大。同时, 对应的线性黏弹区随着 HA 含量的增加而拓宽, 2∶4 水凝胶体系在应变 0.01%～250% 范围内均能维持稳定的凝胶结构, 这是因为网络中的柔性链段增多和含水量增加, 分子链段运动性[19]提高, 外力更容易通过链段伸展和缠结得到缓冲, 导致凝胶的形变适应能力增强。其次, 对于组成相同的凝胶, 各向同性凝胶由于网络结构呈随机分布状态, 分子链滑动困难, 所以表现为稳定的固态特征, 其 G'和 G''差值更大, 而各向异性水凝胶由于其定向孔道提供了有序的框架和应力传递路径, 网络结构的影响起主导作用, 从而削弱了组成差异对流变参数的影响[20]。

水凝胶的压缩应力-应变曲线如图 5(d)所示, 各向异性组和各向同性组水凝胶的抗压承载能力均随 HA 含量增加而逐渐减弱, 且相同配比下各向同性组整体高于各向异性组; 同时, 所有试样在 70% 压缩时均未出现明显的结构破坏, 说明所构建的凝胶网络具有较好的抗压性。

水凝胶的杨氏模量如图 5(e)所示, 由于杨氏模量由应力-应变曲线的线性区间(0～10% 应变)的斜率计

算得到, 因此主要反映材料在较小应变范围内的抗形变能力。综上可知, 4∶2 体系刚性最强, 2∶4 体系最为柔软, 而 3∶3 体系具备了适中的力学支撑与较好的柔顺性, 因而呈现最为有效的释药行为。根据文献 [20,21] 报道, 通过定向冷冻或冰模板法获得的各向异性结构能够显著提升材料的力学性能, 但在本文的 PVA/HA 水凝胶体系中, PVA 质量分数相对较小, 最大仅为 4%(文献报道的 PVA 质量分数为 15%[20]、10%[21]), 且没有其他机械训练、湿退火和盐析等处理过程。在低 PVA 含量条件下, 体系中可形成的 PVA 微晶物理交联点数量有限, 凝胶网络的有效承载骨架密度较低, 进而导致杨氏模量略有降低。因此, 在本体系中, 定向冷冻的核心作用是诱导冰晶定向生长, 构建有利于水分传输与药物释放的取向孔道结构; 该方法无法依靠形成高密度 PVA 晶区来提高材料的杨氏模量。

本文通过观察水凝胶在指关节处的黏附现象来探讨其黏附性能。由于各向异性和各向同性水凝胶的宏观表现类似, 这里仅展示各向异性组水凝胶的黏附性照片。如图 5(f), 尽管不同配比试样均能在指关节弯曲处保持稳定贴附, 但其贴合状态仍存在差异。其中 aniso-4∶2 的水凝胶边缘出现翘起现象, 未能完全贴合。这是因为较高的 PVA 含量在提升材料结构稳定性与抗形变能力的同时, 会降低其界面顺应性, 难以完全适配关节曲面。相比之下, aniso-3∶3 和 aniso-2∶4 水凝胶几乎完全贴附关节曲面, 反映了其在黏附性能上的优势。

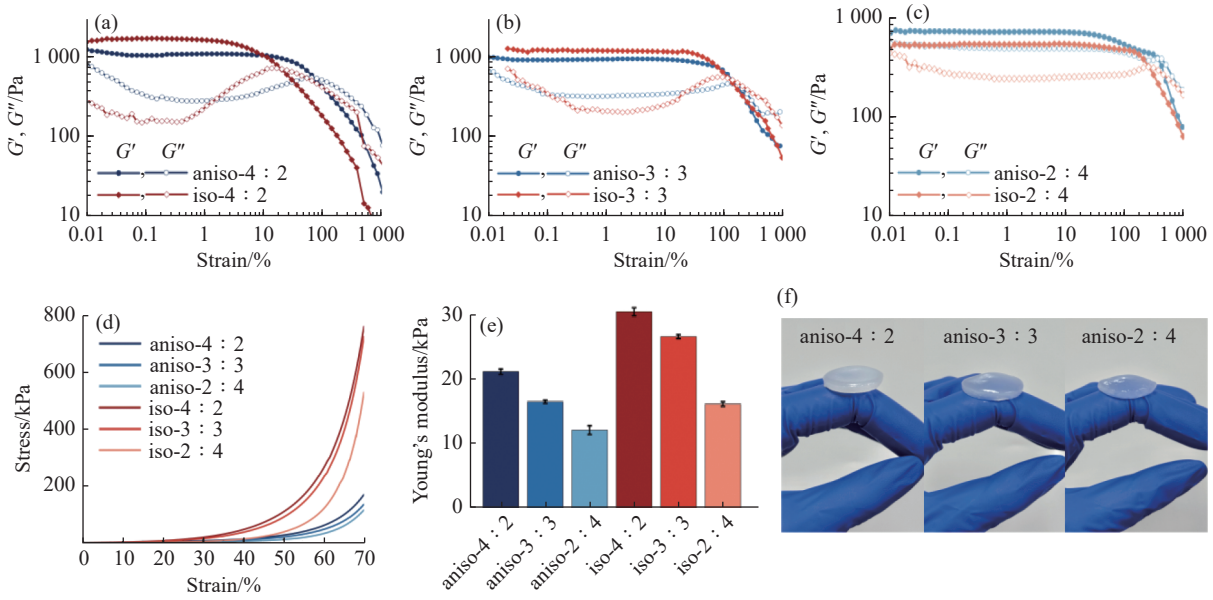


图 5　PVA/HA 水凝胶的(a～c)流变性能、(d)压缩应力-应变曲线、(e)杨氏模量和(f)黏附性照片

Fig. 5　(a—c) Rheological properties, (d) compressive stress-strain curves, (e) Young's modulus and (f) photographs of adhesion of PVA/HA hydrogels

2.5　PVA/HA 水凝胶的体外药物释放

为系统评估凝胶组成及微观结构对小分子与大分子药物负载能力及释放动力学的影响, 本研究采用透析袋法构建全浸没释药体系, 利用 Transwell 装置建立单侧接触释放模型。

2.5.1　*全浸没释药*　首先, 小分子药物 RhB 的释放行为如图 6(a～c)所示。各体系均表现为典型的“快速释放-缓释平台”两阶段特征, 但释放速率与累积释放率则依赖于组成及微观结构。

在低 HA 含量的 4∶2 体系中, 各向异性与各向同性凝胶释放曲线基本重合, 累积释放率约为 62%, 说明致密网络结构削弱了结构取向对 RhB 释放行为的影响。随着 HA 含量的增加, 在 3∶3 体系中, 各向异性凝胶表现出更高的释放速率和更大的累积释放率, 在 10 h 时累积释放率迅速接近 90%, 而各向同性凝胶的累积释放率仅 74%, 说明凝胶中的取向孔道结构降低了扩散阻力, 促进 RhB 沿孔道方向迁移, 提升传输效率。进一步增加 HA 含量, 2∶4 体系水凝胶的释放速率又有所降低, 这可能是因为高 HA 含量导致网络力学支撑降低, 使部分孔道结构在溶胀过程中发生塌陷, 削弱了药物释放的畅通性。由此推断, 凝胶中 RhB 的释放行为本质上由网络致密度与结构有序性共同决定。

以 BSA-FITC 为模型药物, 其释放行为与 RhB 小分子体系存在明显差异(图 6(d～f))。各凝胶均表现出前期释放较慢、随后逐步加快的变化规律, 说明 BSA-FITC 在初期难以穿越网络结构, 随着体系持续溶胀和

聚合物链段逐步松弛，有效扩散空间逐渐形成，其迁移、释放能力才得以增强。另外，BSA-FITC 作为大分子，其释放周期明显大于小分子药物 RhB，这与大分子在凝胶网络中的迁移受到的空间阻碍更大有关。在不同组成体系中，4∶2 体系水凝胶和 2∶4 体系水凝胶整体释放速率较低，且各向异性与各向同性凝胶的 BSA-FITC 释放曲线较为接近，48 h 的累积释放率均为 40% 左右。高 PVA 含量形成的致密物理交联网络对 BSA-FITC 具备显著的空间阻碍作用，此时决定释放行为的核心因素为分子粒径，而非水凝胶网络结构。与之相比，低 PVA 含量水凝胶因溶胀率与降解率较高，聚合物链段脱离网络骨架，引发孔隙塌陷与扩散路径受阻，进而导致累积释放率降低。3∶3 体系则表现出较快的释放特征，尤其各向异性凝胶在 48 h 时累积释放率可达 85%，显著高于各向同性组的累积释放率(48%)。这表明当 PVA 与 HA 质量趋于均衡时，凝胶网络既未致密到足以抑制大分子扩散，也不会因结构松散而导致孔道塌陷。有序孔道能够有效降低扩散曲折度[22]，提高迁移的连续性，从而使得 aniso-3∶3 有较快的释放速率和最高的累积释放率。综上，凝胶中大分子 BSA-FITC 的释放动力学需综合考量网络粒径限制、链段松弛与扩散迁移的协同作用，多因素共同作用使得凝胶中大分子药物的释放行为与小分子药物存在显著差异。

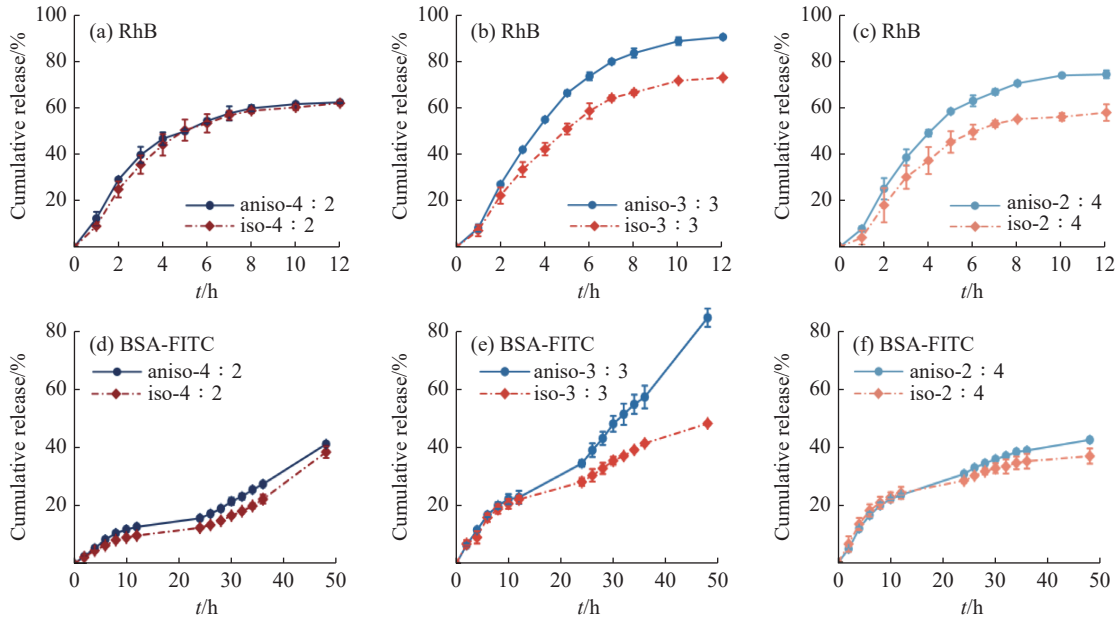


图 6 水凝胶的(a～c)RhB 和(d～f)BSA-FITC 释放曲线

Fig. 6 (a—c) RhB and (d—f) BSA-FITC release profiles of hydrogels

2.5.2 Transwell 单侧释药 相较于全浸没释药模型，Transwell 构建的单侧释药体系更接近水凝胶作为创面敷料时药物由敷料向创面释放的应用场景，这里除了选择小分子 RhB、大分子 BSA-FITC 作为药物模型，还选择了具有抗氧化功效的 PC 进行释放动力学研究，释药结果如图 7(a～c)所示。对于小分子 RhB 而言，其释放曲线呈现前期快速释放、后期逐渐趋缓的特征。各向异性组在 4 h 内累积释放率迅速升至约 27%，显著高于各

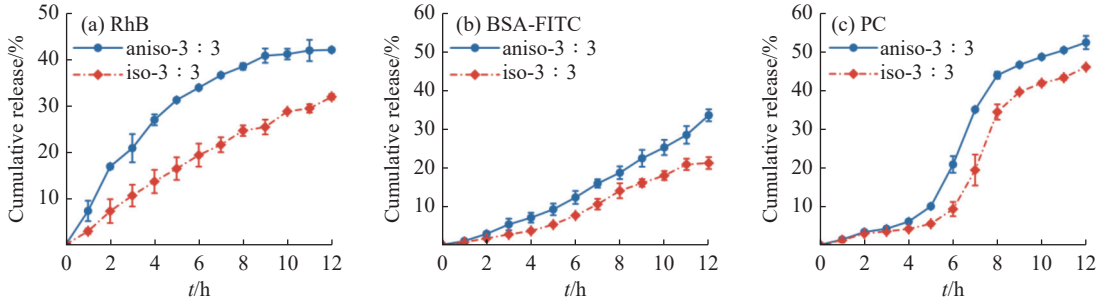


图 7 在 Transwell 体系中水凝胶的(a)RhB，(b)BSA-FITC，(c)PC 的释放曲线

Fig. 7 (a) RhB, (b) BSA-FITC, and (c) PC release profiles of hydrogels in Transwell system

向同性组约 14% 的水平, 至 12 h 时 aniso-3∶3 和 iso-3∶3 的累积释放率分别达到 42% 和 32%, 说明 RhB 在定向结构网络中具有较高的扩散能力。

大分子蛋白 BSA-FITC 则表现出更缓慢、更持续的释放行为。前期 0～4 h 累积释放率较低, aniso-3∶3 和 iso-3∶3 的累积释放率分别仅 7.0% 和 3.6%, 随时间延长至 12 h 时, 累积释放率分别达到约 33% 和 21%。表明 BSA-FITC 在凝胶网络中的迁移受到网孔粒径和链段松弛程度的共同制约。iso-3∶3 的释放在 10 h 以上逐渐趋于平衡, 而 aniso-3∶3 则仍有增长趋势, 表明无序的凝胶网络结构对于大分子的渗透有更强的阻碍作用。Transwell 实验的结果与全浸没式的释放行为规律基本一致。

PC 的释放曲线则呈现明显的“滞后-加速-平台”特征。0～5 h, 2 组释放均较慢, aniso-3∶3 和 iso-3∶3 的累积释放率分别仅 10% 和 5%; 6～8 h, 释放进入快速上升区, aniso-3∶3 和 iso-3∶3 的累积释放率分别迅速增至 44% 和 34%; 8 h 以后释放速率再次放缓, 12 h 时 aniso-3∶3 和 iso-3∶3 的累积释放率分别达到约 52% 和 46%。该释放行为表明, RhB 与 PC 虽同属小分子, 但释放行为存在明显差异。RhB 表现为典型的前快后缓型, PC 则呈现明显的先滞后再加速的特征, 这是因为 PC 在释放初期并不能立刻沿通道快速扩散, 而是在达到一定链段松弛程度后才出现显著的释放加速。这与 PC 分子含有较多酚羟基有关, 酚羟基与 PVA/HA 网络形成氢键或其他非共价作用, 使药物前期释放受到一定束缚, 随着链段逐步松弛导致局部相互作用减弱, 其释放速率才明显提升。因此, PC 在凝胶中的迁移可能更多受到 PC 分子-网络之间相互作用的影响。

总之, 各向异性水凝胶的释放速率整体高于各向同性体系, 说明定向孔道结构有助于降低传质阻力、提升扩散与释放速率, 验证了凝胶网络结构取向性对于内部分子的传递有较大的影响。

2.6　药物释放模型

利用一级动力学模型、Higuchi 模型及 Ritger-Peppas 模型对图 6 中 RhB 和 BSA-FITC 在 aniso-3∶3 和 iso-3∶3 体系中的释放动力学行为进行拟合, 结果如图 8 所示。拟合结果显示, 小分子药物 RhB 的释放行为与一级动力学模型的拟合度最优, 表明其在 aniso-3∶3 和 iso-3∶3 中的释放主要受浓度梯度影响, 属于单纯扩散行为。BSA-FITC 的释放机制不同于 RhB, aniso-3∶3 的释放更符合 Higuchi 模型, 表明此时药物释放主要是通过孔隙或链间隙进行扩散; 而 iso-3∶3 更符合 Ritger-Peppas 模型, n 值为 0.58, 说明释放属于非 Fickian 扩散, 受扩散和凝胶网络松弛的共同影响。同时, BSA-FITC 的释放速率显著低于 RhB, 表明大分子在凝胶网络中的迁移受到更大的空间阻力。综上, 不同药物分子与凝胶体系呈现不同的最优拟合模型, 证实了释放机制的多样性, 可归因于药物扩散与基质结构演化(如溶胀、降解)的耦合效应。

2.7　抗氧化性能

本文选择紫色的自由基 DPPH 作为比色试剂, 对 aniso-3∶3@PC 和 iso-3∶3@PC 水凝胶的抗氧化作用进行了研究, 结果如图 9 所示。由混合 30 min 后 DPPH 的吸光度可知, DPPH 和 aniso-3∶3@PC 浸提液反应后的吸收峰强度明显低于空白组(图 9(a))。空白试样的清除率只有 3%, aniso-3∶3@PC 和 iso-3∶3@PC 水凝胶的清除率显著提高, 分别达到了 25% 和 20%; 显然, 各向异性凝胶组清除 DPPH 的效率更高, 表明其取向孔道结构有利于 PC 的扩散(图 9(b))。DPPH 溶液的褪色情况如图 9(c)所示, 空白组呈现 DPPH 原有的紫色, 而 aniso-3∶3@PC 和 iso-3∶3@PC 呈现不同程度的褪色, 分别为黄棕色和红棕色。上述颜色变化程度进一步证实, 各向异性凝胶组的自由基清除能力更为突出。以上结果表明, 凝胶中各向异性结构的定向孔隙能够促进抗氧化活性成分的扩散和释放, 从而增强自由基清除效果。

2.8　细胞相容性

水凝胶的细胞相容性测试结果如图 10(a)所示。由于各向异性组和各向同性组仅存在微观结构上的差异, 内部组分完全一致, 所以仅选用各向异性组进行细胞相容性测试。结果表明, 3 种组成水凝胶的细胞存活率均在 80% 左右, 表明材料具有良好的细胞相容性。

2.9　L929 细胞内 ROS 水平检测

L929 细胞用 H_2O_2 处理后, 与包载抗氧化药物 PC 的水凝胶浸提液孵育, 3∶3 体系水凝胶的胞内相对 ROS 水平如图 10(b)所示。结果表明, H_2O_2 处理组(对照组) ROS 水平显著升高, 表明氧化应激模型构建成功。经包载 PC 的水凝胶浸提液处理后, ROS 水平显著下降(p<0.001), 且随着孵育时间延长, ROS 水平进一步降低(p<0.01), 说明水凝胶中的抗氧化活性成分 PC 随时间延长呈逐步释放的趋势。同时, 在相同浸提时间下,

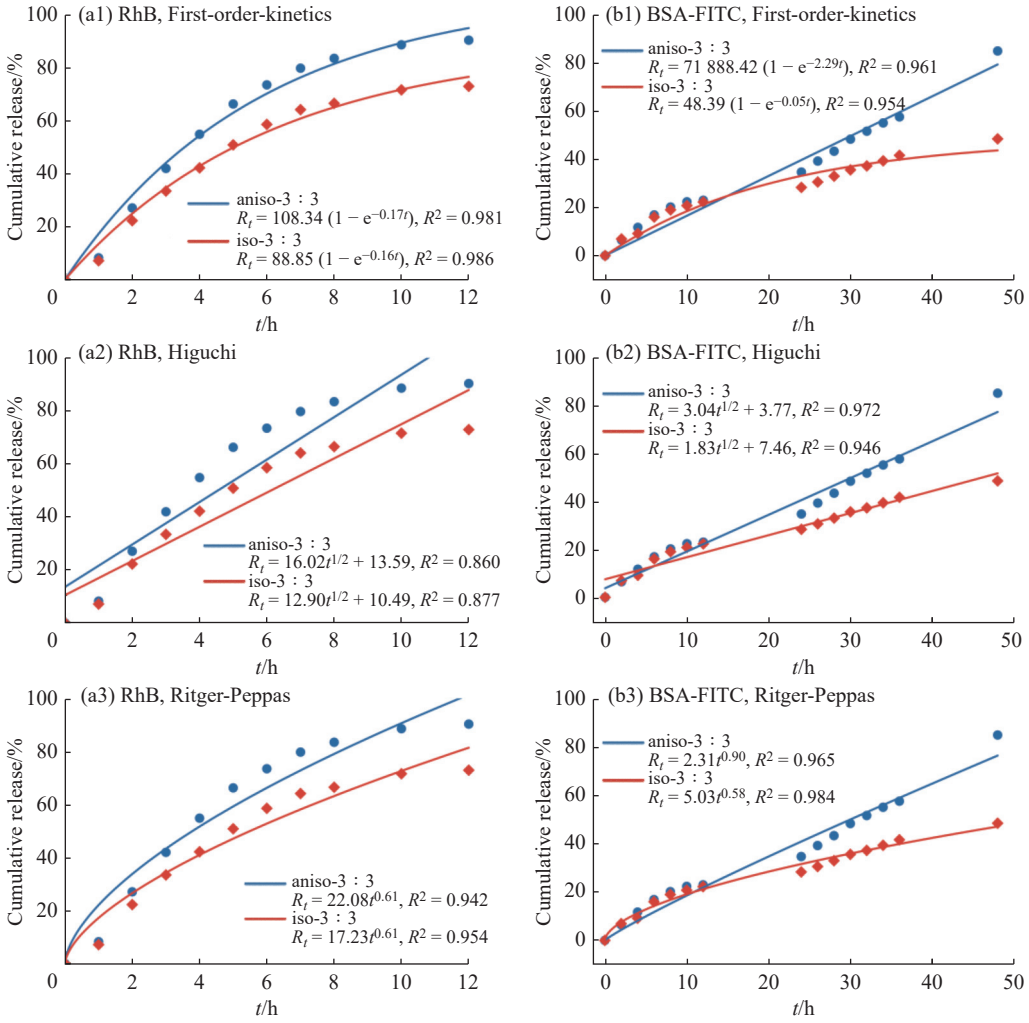


图 8 aniso-3∶3 与 iso-3∶3 水凝胶体系中(a1～a3)RhB 与(b1～b3)BSA-FITC 的药物释放拟合曲线(散点：实验数据，实线：拟合曲线)

Fig. 8 Drug release fitting curves for (a1～ a3) RhB and (b1～ b3) BSA-FITC in aniso-3∶3 and iso-3∶3 hydrogel systems (Symbols: experimental data; Solid lines: fitted curves)

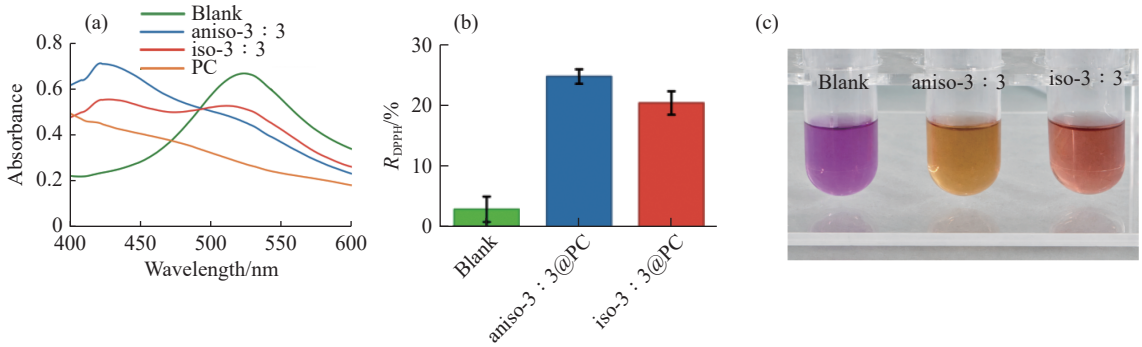


图 9 用 aniso-3∶3@PC 和 iso-3∶3@PC 浸提液处理后的(a)DPPH 溶液吸光度曲线，(b)DPPH 清除率和(c)显色反应照片

Fig. 9 (a) Absorbance curves of DPPH solutions, (b) DPPH scavenging rates, and (c) photographs of the colorimetric reactions after treatment with the extract solutions of aniso-3∶3@PC and iso-3∶3@PC

aniso-3:3@PC 组的 ROS 水平显著低于对应的 iso-3:3@PC 组(p<0.001)，表明各向异性水凝胶在药物传递方面具备显著优势，进而使其清除胞内 ROS 水平更高。

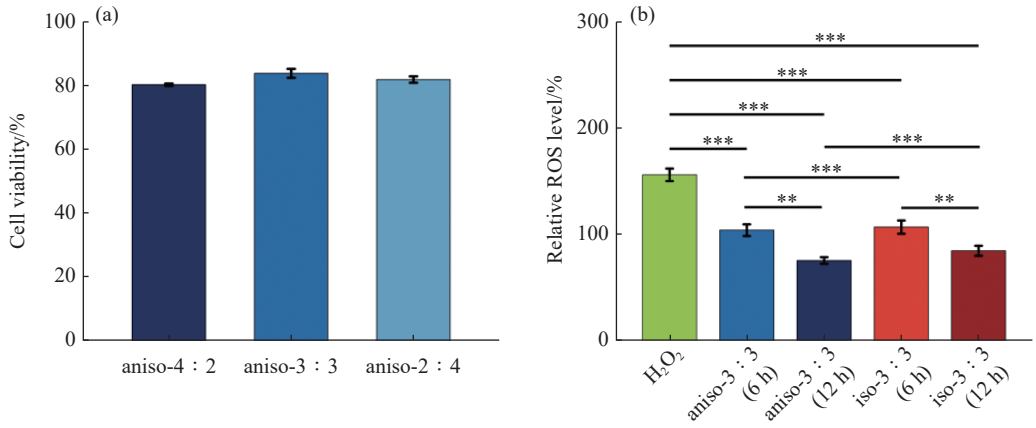


图 10　(a)PVA/HA 水凝胶对 L929 的细胞毒性; (b)L929 细胞内相对 ROS 水平统计(n=3, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

Fig. 10　(a) Cytotoxicity of L929 cells by PVA/HA hydrogels; (b) Statistical analysis of relative intracellular ROS levels in L929 cells (n=3, *p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001)

综上, 包载 PC 的 3∶3 体系水凝胶能够有效缓解 H_2O_2 诱导的细胞氧化应激, 且各向异性水凝胶由于具备取向孔道结构更有利于活性成分的传递, 从而表现出更优异的抗氧化性能。

3　结　论

(1)通过定向冷冻法制备的 PVA/HA 各向异性水凝胶呈现取向性孔道结构, 比直接冷冻制备的各向同性水凝胶的孔径更大, 且含水量、溶胀率及保水率均比各向同性的高, 表明定向孔道结构能够降低扩散阻力, 使各向异性水凝胶在相同组分条件下具有更优的水分迁移与保持能力。

(2)各向异性水凝胶的定向孔道可构筑有序的骨架结构与高效的应力传递路径, 因此其黏弹性能主要由凝胶网络结构调控, 而非凝胶组分主导; 而其抗形变能力则受凝胶组分与网络结构的协同调控。

(3)在全浸没和 Transwell 单侧释药体系中, 各向异性水凝胶对小分子 RhB、大分子 BSA-FITC 及抗氧化分子 PC 均表现出更快的释放速率和更高的累积释放量。其中, 3∶3 体系的模型拟合结果表明, RhB 释放主要符合一级动力学模型, 而 BSA-FITC 在各向异性水凝胶中更符合 Higuchi 模型, 在各向同性水凝胶中则更符合 Ritger-Peppas模型。

(4)aniso-3∶3@PC 的 ROS 抑制作用优于 iso-3∶3@PC, 进一步说明定向孔道结构有利于活性成分传输和释放, 有望缓解细胞内氧化应激。

参考文献:

[1] ZHANG W, LIU L, CHENG H, ZHU J, LI X, YE S, LI X. Hydrogel-based dressings designed to facilitate wound healing [J]. Materials Advances, 2024, 5(4): 1364-1394.

[2] LIN X, ZHANG X, WANG Y, CHEN W, ZHU Z, WANG S. Hydrogels and hydrogel-based drug delivery systems for promoting refractory wound healing: Applications and prospects [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 285: 138098.

[3] ANSARI M, DARVISHI A. A review of the current state of natural biomaterials in wound healing applications [J]. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2024, 12: 1309541.

[4] ALBERTS A, MOLDOVEANU E T, NICULESCU A G, GRUMEZESCU A M. Hydrogels for wound dressings: Applications in burn treatment and chronic wound care [J]. Journal of Composites Science, 2025, 9(3): 133.

[5] 刘潇佩, 刘芳怡, 谢孟杨, 徐首红. pH/ROS 双重刺激响应性微凝胶多药共载体系的构建 [J]. 功能高分子学报, 2025, 38(6): 531-544.
LIU X P, LIU F Y, XIE M Y, XU S H. Construction of pH/ROS dual-responsive microgel multidrug co-delivery system [J]. Journal of Functional Polymers, 2025, 38(6): 531-544.

[6] LIU F, LI G, AN Z, WANG S, XU S, LIU H. Dynamic boronate ester based hydrogel with enhanced mechanical properties and multi-

stimuli-triggered release for tissue repair and antioxidant therapy [J]. Gels, 2025, 11(5): 370.

[7] BEI Z, ZHENG J. Recent advances in the application of functional hydrogels in skin wound healing [J]. MedComm: Biomaterials and Applications, 2024, 3(4): e101.

[8] DUGGAL I, MARTINEZ A N, RICHBOURG N R, PEPPAS N A. Network theory and recent developments in networks formed by the freeze-thawing process[J]. Polymer, 2025: 129385.

[9] ZHANG W, LIU Y, ZHANG L, SHEN X. Development of hyaluronic acid-based hydrogels for chronic diabetic wound healing: A review [J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2025, 308: 142273.

[10] DEMCHENKO V, MAMUNYA Y, SYTNYK I, IURZHENKO M, RYBALCHENKO N, ZAHORODNIA S, DEMCHENKO O, RUSHKOVSKY S, KUNYTSKYI D, ZENG D, TALANIUK V, MUSIOL M. Wound dressing cryogel materials based on poly (vinyl alcohol), hyaluronic acid, and Ag_2O nanoparticles [J]. ACS Applied Materials & Interfaces, 2025, 17(38): 53312-53326.

[11] ZHANG Z, YANG S, MI F, YANG Y, SONG Q, GAO Y, WU C, WEN W. Nanoparticle-reinforced hydrogel with a well-defined pore structure for sustainable drug release and effective wound healing [J]. ACS Applied Bio Materials, 2025, 8(2): 1406-1417.

[12] LIU G, LI S, DENG B, HUO L, BAI H, JIANG S, ZHOU Y, PEI Z, KIMNA C, ZHAO Y, XU L, LI J, MU X, SONG J. Phase-separated anisotropic PVA hydrogel loaded with tetramethylpyrazine for spinal cord injury repair [J]. Chemical Engineering Journal, 2025, 506: 159944.

[13] JIN Q, XING S, JU S, CAO Y, DUAN K, JIN L, ZHANG Y, HE Y, CHEN J, ZHANG J. Anisotropic robust poly(vinyl alcohol) hydrogels inspired by bio-tissue [J]. Materials & Design, 2025, 250: 113613.

[14] YANG Z, ZHAO Z, YANG D, ZHU L, QIU Z, WU Y, LAN C, JIANG W, LI G, ZHONG B, WEI J, LIU T, XIE H. High ion barrier hydrogel with excellent toughness achieved by directional structures [J]. RSC Advances, 2024, 14(38): 27555-27564.

[15] SZARPAK A, AUZÉLY-VELTY R. Hyaluronic acid single-network hydrogel with high stretchable and elastic properties [J]. Carbohydrate Polymers, 2023, 320: 121212.

[16] KONG D, LI Y, YANG B, PANG Y, YUAN H, DU C, TAN Y. 3D-printed hydrogels with high-strength and anisotropy mediated by chain rigidity [J]. Small, 2024, 20(44): 2403052.

[17] GRAEBER G, DÍAZ-MARÍN C D, GAUGLER L C, EL FIL B. Intrinsic water transport in moisture-capturing hydrogels [J]. Nano Letters, 2024, 24(13): 3858-3865.

[18] TOEWS P M, VELRAJ A, BATES J S. Stimuli-responsive hydrogels, their mass transfer, intermolecular interactions, and applications in biomedical devices [J]. Journal of Materials Science: Materials in Engineering, 2025, 20(1): 66.

[19] CHEN R, XIN M, YI Z, YAN X, CHEN T. Cohesion-adhesion balance hydrogel by confining polymer chain mobility via hydrophobic chains[J]. Chemical Engineering Journal, 2026, 529: 173105.

[20] LI H, WU H, GUAN C, HU W, SU W, CHEN D, GAO J. Hierarchical crack-resistant, tissue-mimetic hydrogels enabled by progressive nanocrystallization of anisotropic polymer networks [J]. Nature Communications, 2025, 16(1): 10890.

[21] YAO L, ZHANG L, XIE W, SHI Y, WANG H. Mechanically very strong anisotropic polyvinyl alcohol-sodium alginate hydrogels prepared by salting out under stretching[J]. Polymer, 2025, 335: 128785.

[22] CARTLIDGE T A A, WU Y, ROBERTSON T B R, KATSAMENIS O L, PILEIO G. In silico simulations of diffusion tensors and tortuosity in cells grown on 3D-printed scaffolds for tissue engineering [J]. RSC Advances, 2024, 14(44): 32398-32410.

（责任编辑：王吉晶）